



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Dor após esternotomia – revisão



Ana Paula Santana Huang^a e Rioko Kimiko Sakata^{b,*}

^a Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^b Setor de Dor, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 21 de fevereiro de 2014; aceito em 10 de setembro de 2014
Disponível na Internet em 18 de março de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Dor;
Esternotomia;
Analgésia
pós-operatória

Resumo

Justificativa e objetivo: Analgesia adequada após esternotomia reduz eventos adversos no pós-operatório. Várias modalidades estão disponíveis para tratamento da dor após cirurgia cardíaca: infiltração com anestésico local, bloqueio de nervos, opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, agentes alfa-adrenérgicos, técnicas intratecais e epidurais e analgesia multimodal. **Conteúdo:** Foi feita uma revisão sobre epidemiologia, fisiopatologia, prevenção e tratamento da dor após esternotomia. Também foram discutidas as diversas modalidades terapêuticas analgésicas, com ênfase em vantagens e desvantagens de cada técnica.

Conclusões: A cirurgia cardíaca é feita principalmente por esternotomia média, que resulta em dor significativa no pós-operatório e uma incidência não insignificante de dor crônica. O controle efetivo da dor melhora a satisfação dos pacientes e os desfechos clínicos. Nenhuma técnica é claramente superior. Acredita-se que um regime analgésico combinado multimodal (com várias técnicas) seja a melhor abordagem para tratar a dor pós-operatória, o que maximiza a analgesia e reduz os efeitos colaterais.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pain;
Sternotomy;
Postoperative
analgesia

Pain after sternotomy – review

Abstract

Background and objective: Adequate analgesia after sternotomy reduces postoperative adverse events. There are various methods of treating pain after heart surgery, such as infiltration with a local anesthetic, nerve block, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, alpha-adrenergic agents, intrathecal and epidural techniques, and multimodal analgesia.

* Autor para correspondência.

E-mail: riokoks.dcir@epm.br (R.K. Sakata).

Content: A review of the epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment of pain after sternotomy. We also discuss the various analgesic therapeutic modalities, emphasizing advantages and disadvantages of each technique.

Conclusions: Heart surgery is performed mainly via medium sternotomy, which results in significant postoperative pain and a non-negligible incidence of chronic pain. Effective pain control improves patient satisfaction and clinical outcomes. There is no clearly superior technique. It is believed that a combined multimodal analgesic regimen (using different techniques) is the best approach for treating postoperative pain, maximizing analgesia and reducing side effects. © 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Devido ao grande número de cirurgias cardíacas feitas anualmente e à correlação entre controle adequado da dor pós-operatória e melhores desfechos clínicos, os anestesiológicos devem defender e aperfeiçoar as diversas técnicas analgésicas atuais.¹

Dor após esternotomia é uma complicação da cirurgia cardíaca. A incidência, as características e o curso clínico da dor não são bem conhecidos. É importante determinar a incidência e a natureza da dor após esternotomia para a prevenção e tratamento da síndrome dolorosa.²

A dor mal controlada está associada com a ativação do sistema nervoso simpático e aumento da resposta hormonal ao estresse. Essa resposta pode contribuir com os múltiplos eventos adversos no pós-operatório, incluindo isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, hipercoagulabilidade, complicações pulmonares e aumento das taxas de delírio e infecção da ferida operatória.³⁻⁶ Além disso, dor intensa diminui a satisfação dos pacientes, retarda o início da deambulação e está associada com o desenvolvimento de dor crônica pós-operatória.⁷

Expectoração inadequada, atelectasias, e pneumonia também ocorrem devido à dor. A imobilização pela dor causa trombose venosa profunda, que por sua vez pode resultar em um tromboembolismo pulmonar. A dor também é fator de estresse e causa infarto do miocárdio, insônia e desmoralização.⁸

A dor pode ser classificada como aguda ou crônica, somática ou visceral e nociceptiva ou neuropática. Ocorre quando a lesão tecidual ativa os receptores da dor (nociceptores), localizados nos nervos periféricos. Durante a cirurgia, ocorre trauma dos tecidos por vários procedimentos, como incisão, coagulação, retração ou estiramento. Há produção e liberação de substâncias incluindo prostaglandinas e bradisininas, que são mediadores de dor.⁹

A dor pode estar associada a muitas intervenções, incluindo incisão, retirada da safena, pericardiotomia ou inserção de dreno torácico, retração e dissecação intraoperatória de tecidos, entre outras.¹⁰

A avaliação e a qualificação da dor aguda podem ser muito variáveis e dependentes do intervalo entre as avaliações, assim como do instrumento usado para

quantificação. Várias escalas são usadas na prática clínica para quantificar a dor. Essas incluem escala numérica, analógica visual, verbal, de expressão facial, entre outras. Certas escalas são mais apropriadas que outras para populações particulares de pacientes. A escala de expressões faciais pode ser usada tanto em pacientes incapazes de se comunicar verbalmente como em pacientes com traqueostomia.¹

Epidemiologia

O tratamento da dor no pós-operatório é importante, por se tratar de um problema inevitável que envolve em torno de 80% dos pacientes que se submetem a alguma cirurgia. A dor é subjetiva e percebida de forma diferente por cada paciente. Porém, é comum ocorrer um controle inadequado da dor devido ao medo dos efeitos colaterais dos analgésicos, tanto entre cirurgiões como em pacientes.¹⁰

Apesar de muito divulgada, a dor pós-operatória permanece subestimada. Vários estudos têm mostrado que apesar dos melhores resultados no tratamento, muitos pacientes ainda sofrem dor moderada a intensa no período pós-operatório.^{11,12}

Em um estudo para estimar a intensidade de dor esperada após a maioria dos procedimentos cirúrgicos e identificar os procedimentos em que a terapia atual para dor esteja insuficiente, foram avaliados 115.775 pacientes de 578 centros cirúrgicos. No primeiro dia pós-operatório, os pacientes foram perguntados sobre a pior intensidade de dor desde a cirurgia, por meio da escala numérica verbal (0-10). Os autores concluíram que os 40 procedimentos com os mais altos escores de dor (escala numérica média 6-7) incluíram 22 cirurgias ortopédicas ou trauma de extremidades. Os pacientes relataram altos escores de dor após cirurgias menores, incluindo apendicectomia, colecistectomia, hemorroidectomia e amigdalectomia, enquanto outras cirurgias maiores, como abdominais, resultaram em menores escores de dor, frequentemente devido a analgesia peridural adequada.¹³

Estudos têm descrito a incidência, a intensidade e os fatores de risco para dor aguda após esternotomia. Em um estudo com pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, os pacientes foram avaliados durante quatro dias após a cirurgia. Os pacientes referiram mais dor do

que o esperado; 49% informaram dor intensa em repouso, 78% queixaram de dor intensa ao tossir e 62% durante o movimento.¹⁴

Pacientes mais jovens parecem correr maior risco de desenvolver dor crônica.¹⁵ Os pacientes com menos de 60 anos apresentaram intensidade de dor maior do que pacientes mais idosos no período pós-operatório precoce após cirurgia cardíaca.¹⁶

O local de dissecação de artérias mamárias internas parece aumentar a incidência de dor crônica pós-operatória.¹⁷ A síndrome miofascial também é comum após esternotomia e pode contribuir para dor crônica. Em uma revisão de 1.226 pacientes submetidos a esternotomia, a incidência de síndrome miofascial foi de 15,8%, mas nos em que foi dissecada a artéria mamária interna, a taxa foi de 75,5%.¹⁸

Em outro estudo prospectivo de 705 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a dor relacionada às atividades foi avaliada diariamente até o sexto dia do pós-operatório. Os pacientes referiram a dor de maior intensidade ao tossir, após movimentos, virar-se ou levantar-se do leito e durante respiração profunda. Embora os escores da dor tenham sido altos no pós-operatório imediato, os pacientes reportaram uma média de escore da dor de 4.33 ao tossir e média de 3.09 durante respiração profunda no sexto dia após a cirurgia.¹⁹

Em um estudo, a remoção precoce dos drenos de tórax, no primeiro dia pós-operatório quando comparado com o terceiro dia, também reduziu a intensidade da dor. Com remoção precoce os pacientes tiveram menos dor no epigástrico, tórax e ombro no terceiro dia pós-operatório, sem evento adverso.²⁰

Outro fator cirúrgico que reduziu a intensidade da dor após esternotomia é a preservação da pleura, que também melhorou a função pulmonar após a cirurgia.²¹

Dor crônica

A importância da dor no período pós-operatório precoce como preditor de dor crônica após esternotomia ainda é incerta. Foi sugerido que a intensidade da dor aguda pós-operatória e a necessidade de grande quantidade de analgésicos durante os primeiros dias após a cirurgia possam ser preditoras de dor crônica. Assim, é importante tratar a dor aguda pós-operatória com o objetivo de interromper os possíveis mecanismos neurais centrais e periféricos responsáveis pela transição para o estado de dor crônica.²

Os autores de um estudo avaliaram a dor crônica em dois grupos de pacientes após esternotomias. Pacientes com miastenia grave submetidos a timectomia e aqueles com enxerto de mamária responderam questionários. Não houve diferença na duração da dor pós-operatória. A dor crônica foi localizada principalmente no local da esternotomia após timectomia, enquanto após revascularização do miocárdio foi localizada também no membro superior e inferior.¹⁵ Neuropatia de plexo braquial foi atribuída a fragmentos fraturados de costelas, dissecação de artéria mamária interna, posicionamento do paciente durante a cirurgia e local de inserção do cateter venoso central.²² Neuralgia do nervo safeno foi relatada após retirada de veia safena para pontes de artéria coronária.²³

Em um estudo prospectivo, os autores avaliaram a incidência de dor crônica em pacientes submetidos à esternotomia para cirurgia cardíaca. Um grupo de 349 pacientes foi avaliado um ano após a cirurgia. De 318 pacientes que responderam o questionário, 28% referiram desconforto torácico diferente do padrão anterior à cirurgia. Em 13% o escore máximo pela escala analógica visual foi de 30 mm (dor moderada) e em 4% foi de 54 mm (dor intensa). As descrições mais comuns para dor no grupo foram: picada dolorida, penetrante e em queimação. Os autores concluíram que, embora o número de pacientes com dor após esternotomia seja alto (28%), apenas uma pequena parcela referiu dor intensa após esternotomia.²

A dor crônica após cirurgia cardíaca pode tornar-se problemática.^{15,24} A causa da persistência da dor após esternotomia é multifatorial, inclui destruição tecidual, trauma ao nervo intercostal, formação de cicatrizes, fratura de costelas, infecção esternal, suturas com fios de aço inoxidável e ou avulsão costochondral. Tal dor localiza-se frequentemente nos braços, nos ombros ou nas pernas.²⁵

Em estudo de 244 pacientes após cirurgia cardíaca por esternotomia foi observada dor persistente (definida como dor ainda presente por mais de dois meses após a cirurgia) em quase 30% dos pacientes.²⁴ A incidência de dor persistente em qualquer local foi de 29% e para esternotomia foi de 25%. Outros locais comuns: ombros (17,4%), dorso (15,9%) e pescoço (5,8%). Entretanto, tal dor foi comumente descrita como média, apenas 7% dos pacientes referiram interferência nas atividades diárias. As palavras mais comuns usadas para descrever a dor foram: irritante (57%), incômoda (33%), enfadonha (30%), penetrante (25%), fatigante (22%), sensível (22%) e em aperto (22%). A natureza temporal foi relatada mais frequentemente como breve-transitória e periódica-intermitente. Vinte pacientes (8%) também descreveram sintomas de entorpecimento, dor em queimação, hipersensibilidade sobre o local de retirada da safena e sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda. Assim, concluíram que dor moderada após cirurgia cardíaca e esternotomia é comum, embora somente raramente interfira substancialmente com atividades diárias.²⁴

Fisiopatologia da dor aguda

Os mecanismos de dor pós-operatória são complexos, mas, genericamente falando, além do estímulo nociceptivo proveniente do trauma tissular direto, uma resposta inflamatória leva à sensibilização periférica e central na experiência de dor. A maior parte da dor após esternotomia ocorre devido a dano tissular na pele, nos tecidos subcutâneos, no osso e na cartilagem.¹

Os nervos intercostais que ascendem das raízes nervosas torácicas inervam o esterno, as costelas e o tecido subcutâneo adjacente. Os nervos torácicos principais que suprem o esterno vão de T2 a T6. A pleura parietal também é densamente inervada por fibras dolorosas que podem ser ativadas tanto por estímulo mecânico como químico. Em contraste, a pleura visceral não tem inervação sensitiva significativa. O pericárdio é inervado por fibras sensitivas provenientes do nervo vago, nervo frênico e tronco simpático.¹

Na lesão tecidual após a cirurgia, vários mediadores inflamatórios são liberados, incluindo íons (sódio, potássio

e cálcio), bradicina, substância P, histamina, trifosfato de adenosina, óxido nítrico, prostanoídes e leucotrienos. Algumas dessas moléculas ativam diretamente nociceptores, enquanto outros atuam por mecanismos indiretos. Essas moléculas inflamatórias têm papel importante na sensibilização neuronal central e periférica frente ao estímulo subsequente.¹

Tratamento da dor

Geralmente é difícil alcançar alívio satisfatório da dor após cirurgia cardíaca. Analgesia inadequada ou resposta ao estresse não inibida durante o período pós-operatório podem aumentar a morbidade, por alterações hemodinâmicas, metabólicas, imunológicas e hemostáticas.¹

A dor é subjetiva e percebida de forma diferente por cada paciente. Porém, é comum ocorrer um controle inadequado da dor devido ao medo entre cirurgiões e pacientes dos efeitos colaterais dos analgésicos.¹⁰

Tradicionalmente, a analgesia após a cirurgia cardíaca pode ser obtida com uso de opioides venosos (especificamente a morfina). Entretanto, esses estão associados a eventos adversos deletérios (náuseas, vômitos, prurido, retenção urinária e depressão respiratória). Além disso, opioides de longa duração, como a morfina, podem retardar a extubação traqueal durante o período pós-operatório por sedação excessiva e/ou depressão respiratória.²⁵

Para extubação precoce, os anesthesiologistas estão explorando outras opções além dos tradicionais opioides venosos para controle da dor pós-operatória. Nenhuma técnica é claramente superior; provavelmente uma abordagem multimodal com combinação de analgésicos e técnicas seja o melhor método para controlar a dor pós-operatória, maximizar a analgesia e minimizar os eventos adversos.²⁵

Opioides

Os opioides venosos têm sido administrados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A analgesia é confiável e podem ser usados por longo período. As desvantagens incluem: prurido, náuseas e vômitos, retenção urinária e depressão respiratória.²⁶

Já a analgesia venosa controlada pelo paciente (PCA) tem sido extensamente usada e é um método seguro e eficaz para o controle da dor pós-operatória.^{27,28} Analgesia por PCA foi superior a analgesia controlada pela enfermeira em pacientes após esternotomia.²⁹

Em um pequeno estudo randomizado, 50 pacientes receberam morfina, fentanila, meperidina, remifentanila ou tramadol, sem diferenças nos escores de dor, exceto para aqueles que receberam tramadol, que tiveram escores de dor mais altos.³⁰

Os autores de outro estudo com PCA venoso com remifentanila, morfina ou fentanila não observaram diferenças nos escores de dor. Entretanto, os pacientes que receberam morfina tiveram maior incidência de náuseas e vômitos, enquanto os do grupo fentanil tiveram mais prurido.³¹

Em um estudo de 60 pacientes que receberam morfina venosa para controle da dor após esternotomia, os escores de dor foram menores nos pacientes que receberam infusão combinada com bólus do que os que receberam

apenas bólus, não houve diferença nos escores de sedação e não foram evidenciados episódios de hipoxemia.³² Também não foi observada diferença nos escores de dor ou eventos adversos em outro estudo similar de 100 pacientes, com morfina venosa em infusão associada a bólus ou bólus isolados.³³

Os opioides também estão envolvidos em uma variedade de funções fisiológicas, incluindo o controle da pituitária e atividade e liberação de hormônio da medula adrenal, controle da função cardiovascular e gastrointestinal e regulação da respiração, do humor, do apetite, da sede, do crescimento celular e do sistema imunológico.³⁴ Os opioides podem causar diversos eventos adversos, incluindo depressão respiratória, prurido, náuseas e vômitos, retenção urinária, constipação, broncoespasmo e hipotensão, entre outros. Os eventos adversos potenciais e bem conhecidos dos opioides podem limitar a recuperação pós-operatória.¹

Em resumo, os opioides são mais eficazes para tratar dor após cirurgia cardíaca, especialmente quando administrados por PCA. Parece não haver diferenças clinicamente significativas entre os opioides e evidências atuais não sustentam o uso de infusão basal associada às doses em bolos. Devem ser considerados os eventos adversos ao se escolher um medicamento, mas se vários medicamentos são apropriados, o custo deve ser considerado.¹ As alterações clínicas que o paciente apresenta devem ser observadas para a escolha do medicamento.

Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios são os medicamentos mais empregados para o tratamento da dor pós-operatória. Em cirurgias cardíacas, preocupações em relação aos eventos adversos, como alterações na barreira mucosa gástrica, função tubular renal e inibição da agregação plaquetária, limitam o uso desses analgésicos. Em um estudo a indometacina promoveu redução do consumo de morfina por PCA e dos escores de dor no período pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas. Não houve diferenças com os pacientes que receberam placebo com relação ao tempo de extubação traqueal ou perda sanguínea pós-operatória. Os autores concluíram que a combinação de supositórios de indometacina com morfina após cirurgia cardíaca resulta em redução nos escores de dor e consumo de opioides sem aumento dos eventos adversos.³⁵ Em outro estudo, o uso de diclofenaco reduziu o consumo de morfina para analgesia após revascularização do miocárdio, via esternotomia, e não ocorreu o mesmo com cetoprofeno ou indometacina em relação ao placebo.³⁶

Entretanto, outros autores não obtiveram benefício com anti-inflamatórios ou com paracetamol em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.^{36,37}

O proparacetamol, uma pró-droga do acetaminofeno, não promoveu redução nos escores de dor, no consumo de oxicodona e na satisfação dos pacientes para analgesia após revascularização do miocárdio por esternotomia.³⁷

O etodolaco e o diclofenaco produziram analgesia pós-operatória discretamente melhor (avaliada pelos escores da escala analgésica visual e consumo de morfina) e com menos efeitos adversos (avaliada pela terapia anti-emética) do que o tramadol para analgesia pós-operatória.³⁸

Infiltração com anestésico local

A dor após cirurgia cardíaca é geralmente relacionada à esternotomia, com pico durante os primeiros dois dias após a operação. Devido aos eventos adversos associados com infusão venosa de opioides e aos anti-inflamatórios (sangramento gastrointestinal e disfunção renal), métodos opcionais para obter analgesia pós-operatória foram pensados.²⁵

O tratamento da dor pós-operatória com infusão contínua de anestésico local na ferida operatória tem sido descrito após várias cirurgias além da cardíaca.³⁹ Em 36 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, foram colocados dois cateteres (um no plano subfascial acima do esterno, um acima da fáscia no tecido subcutâneo) na incisão da esternotomia no fim da cirurgia. Os pacientes receberam bupivacaína a 0,25%, bupivacaína a 0,5% ou solução salina fisiológica em infusão contínua ($4 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$) durante 48 horas após a cirurgia. Não houve diferença no tempo para extubação traqueal. Houve melhor controle da dor e menor consumo de morfina por PCA no pós-operatório com bupivacaína a 0,5%. Os autores concluíram que a infusão contínua de $4 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ de bupivacaína a 0,5% é eficaz em reduzir a intensidade da dor pós-operatória e a necessidade de complementação com opioides, assim como melhora a satisfação dos pacientes (deambulação precoce e redução do tempo de internação hospitalar) após cirurgia cardíaca.⁴⁰

Bloqueio de nervo

Houve aumento do uso dos bloqueios de nervos para o tratamento da dor pós-operatória devido ao aumento da popularidade de cirurgias cardíacas minimamente invasivas, por minitoracotomia.^{41,42}

Analgesia espinal

As técnicas com opioides e/ou anestésicos locais proporcionam analgesia pós-operatória confiável em pacientes após cirurgia cardíaca.⁴³

As propriedades físico-químicas de um opioide determinam seu início de ação, duração e potência por via subaracnoidea.¹

A anestesia peridural e subaracnoidea e a analgesia (com anestésicos locais ou opioides) podem inibir a resposta ao estresse associada aos procedimentos cirúrgicos. Outra vantagem em cirurgia cardíaca é a simpatectomia cardíaca e torácica.⁴⁴

A morfina subaracnoidea tem sido usada como adjuvante da anestesia geral em cirurgia cardíaca, com melhoria no controle da dor pós-operatória e redução das necessidades de opioides venosos.¹ A anestesia geral associada com morfina e clonidina subaracnoidea reduziu os escores de dor e melhorou os indicadores de qualidade de vida.⁴⁵ A administração de morfina subaracnoidea melhorou o controle da dor e os testes de função pulmonar, mas não houve diferenças no tempo de extubação.⁴⁶ A morfina subaracnoidea facilitou a extubação traqueal e proporcionou analgesia pós-operatória confiável.⁴⁷ A morfina subaracnoidea proporcionou significativa analgesia no pós-operatório.⁴⁸ A morfina subaracnoidea associada a anestesia geral promoveu redução nos escores de dor, menor

consumo de opioides e melhoria dos testes de função pulmonar, além de menor depressão respiratória.⁴⁹ Já em outros estudos autores concluíram que não houve benefício com uso de morfina subaracnoidea.⁵⁰

A bupivacaína subaracnoidea atenuou a resposta ao estresse.⁵¹

A administração de fentanil e ropivacaína peridural proporcionou analgesia confiável após cirurgia cardíaca.⁵² Não houve aumento no risco de hematoma após administração de bupivacaína ou ropivacaína (bólus mais infusão) por anestesia peridural em cirurgia cardíaca.⁵³ Com bupivacaína e fentanil até o terceiro dia pós-operatório, houve redução no tempo de internação na UTI, extubação precoce, menores escores de dor e melhores resultados nos testes de função pulmonar e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.^{54,55}

Conclusões

A analgesia pós-operatória de boa qualidade é importante, pois pode prevenir alterações hemodinâmicas, metabólicas, imunológicas e hemostáticas, todas essas com potencial de aumentar a morbidade pós-operatória.

A educação dos pacientes e a instituição de protocolos para tratamento da dor são fundamentais.

Um grande número de abordagens pode ser usado para tratar a dor aguda após esternotomia, incluindo peridural ou subaracnoidea, bloqueios paravertebrais e intercostais, opioides venosos por PCA e adjuvantes. Porém, opioides venosos sistêmicos constituem o cerne do tratamento da dor após cirurgia cardíaca. Como regra geral, evitar o uso de modalidade terapêutica única para tratar a dor pós-operatória.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Mazzeffi M, Khelemsky Y. Poststernotomy pain: a clinical review. *J Cardiothoracic and Vascular Anesth.* 2011;25:1163–78.
2. Meyerson J, Thelin S, Gordh T, et al. The incidence of chronic post-sternotomy pain after cardiac surgery – A prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:940–4.
3. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg.* 2007;104:689–702.
4. Popping DM, Elia N, Marret E, et al. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2008;143:990–9.
5. Singh N, Sidawy AN, Deeze K, et al. The effects of the type of anesthesia on outcomes of lower extremity infrainguinal bypass. *J Vasc Surg.* 2006;44:964–8.
6. Beatties WS, Badner NH, Choi PT. Meta-analysis demonstrates statistically significant reduction in postoperative myocardial infarction with the use of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg.* 2003;97:919–20.
7. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367:1618–25.
8. Moon MH, Kang JK, Kim HW, et al. Pain after median sternotomy: collateral damage or mitigatable byproduct? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61:194–201.

9. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*. 1990;73:308.
10. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97:534–40.
11. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, et al. Pain and Regional Anesthesia Committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR): a patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008;137:441–51.
12. Maier C, Nestler N, Richter H, et al. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:607–14.
13. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Van Wijck AJM, et al. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013;118:934–44.
14. Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Pain after cardiac surgery: prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology*. 2006;105:794–800.
15. Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, et al. Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:935–9.
16. Mueller XM, Tinguely F, Tevearai HT, et al. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest*. 2000;118:391–6.
17. Mailis A, Umana M, Feindel CM. Anterior intercostal nerve damage after coronary artery bypass graft surgery with use of internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1455–8.
18. Luleci N, Dere K, Akbas M, et al. Myofascial pain in poststernotomy patients after cardiac surgery: a clinical study of 1226 patients. *J Back Musculoskel Rehab*. 2008;21:239–43.
19. Milgrom LB, Brooks JA, Qi R. Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2004;13:116–25.
20. Mueller XM, Tinguely F, Tevearai HT, et al. Impact of chest tube drainage on pain after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:570–4.
21. Gullu AU, Ekinci A, Sensoz Y, et al. Preserved pleural integrity provides better respiratory function and pain score after coronary surgery. *J Cardiovasc Surg*. 2009;24:374–8.
22. Sharma AD, Parmley CL, Sreeram G, et al. Peripheral nerve injuries during cardiac surgery: risk factors, diagnosis, prognosis, and prevention. *Anesth Analg*. 1989;69:81–2.
23. Mountney J, Wilkinson GAL. Saphenous neuralgia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:440–3.
24. Ho SC, Royse CF, Royse AG, et al. Persistent pain after cardiac surgery: an audit of high thoracic epidural and primary opioid analgesia therapies. *Anesth Analg*. 2002;95:820.
25. Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, et al. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;99:982.
26. Raja SN, Lowenstein E. The birth of opioid anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;100:1013–5.
27. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*. 2001;87:36–46.
28. Walder B, Schafer M, Henzi I. Efficacy and safety of patient controlled opioid analgesia for acute post-operative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:795–804.
29. Pettersson PH, Lindsog A, Owall A. A patient-controlled versus nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:43–7.
30. Oztekin DS, Oztekin I, Issever H. Postoperative effects of opioid analgesics administered via continuous perfusion and patient controlled analgesia after open heart surgery. *Yakugaku Zasshi*. 2006;26:499–504.
31. Gurbet A, Goren S, Sahin S, et al. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:755–8.
32. Guler T, Unlugenc H, Gundogan Z. A background infusion of morphine enhances patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2004;51:718–22.
33. Mota FA, Marcolan JF, Pereira MH, et al. Comparison study of two different patient-controlled anesthesia regimens after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25:38–44.
34. Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: time for reconsideration? *J Clin Anesth*. 1996;8:441.
35. Rapanos T, Murphy P, Szalai JP. Rectal indomethacin reduces postoperative pain and morphine use after cardiac surgery. *Can J Anesth*. 1999;46:725.
36. Hynninen MS, Cheng DCH, Hossain I. Non-steroidal antiinflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anesth*. 2000;47:1182.
37. Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2002;95:813.
38. Immer FF, Immer-Bansi AS, Trachsel N. Pain treatment with a COX-2 inhibitor after coronary artery bypass operation: a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:490.
39. Brown SL, Morrison AE. Local anesthetic infusion pump systems adverse events reported to the Food and Drug Administration. *Anesthesiology*. 2004;100:1305.
40. White PF, Rawal S, Latham P, et al. Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology*. 2003;99:918–23.
41. Soto RG, Fu ES. Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1349.
42. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Extrapleural regional versus systemic analgesia for relieving postthoracotomy pain: a clinical study of bupivacaine compared with metamizol. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1580.
43. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1997;84:1211.
44. Liu S, Carpenter RL, Neal MJ. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995;82:1474.
45. Lena P, Balarac N, Lena D, et al. Fast-track anesthesia with remifentanyl and spinal analgesia for cardiac surgery: the effect on pain control and quality of recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:536–42.
46. Jacobsohn E, Lee TWR, Amadeo RJ, et al. Low-dose intrathecal morphine does not delay early extubation after cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2005;52:848–57.
47. Bettex DA, Schmidlin D, Chassot PG, et al. Intrathecal sufentanil-morphine shortens the duration of intubation and improves analgesia in fast-track cardiac surgery. *Can J Anesth*. 2002;49:711.
48. Alhashemi JA, Sharpe MD, Harris CL, et al. Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14:639.
49. Fitzpatrick GJ, Moriarty DC. Moriarty: intrathecal morphine in the management of pain following cardiac surgery. A comparison with IV morphine. *Br J Anaesth*. 1988;60:639–44.
50. Latham P, Zarate E, White PF, et al. Fast-track cardiac anesthesia: a comparison of remifentanyl plus intrathecal morphine with sufentanil in a desflurane-based anesthetic. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14:645–51.
51. Lee TW, Grocott HP, Schwinn D, et al. High spinal anesthesia for cardiac surgery: Effects on alpha-adrenergic receptor

- function, stress response, and hemodynamics. *Anesthesiology*. 2003;98:499.
52. Royse C, Royse A, Soeding P. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:93.
 53. Pastor MC, Sanchez MJ, Casas M. Thoracic epidural analgesia in coronary artery bypass graft surgery: seven years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:154.
 54. Sharma M, Mehta Y, Sawhney R, et al. Thoracic epidural analgesia in obese patients with body mass index of more than 30 kg/m² for off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2010;13:28–33.
 55. Mehta Y, Vats M, Sharma M, et al. Thoracic epidural analgesia for off-pump coronary artery bypass surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Card Anaesth*. 2010;13:224–30.